

Doc. 1-1 on ss 1 from WPIL using M

©Derwent Information

Allopurinol gargle for stomatitis prevention - prepd. by mixing allopurinol with polyester, starch, albumin and gelatin, microspherizing and coating microspheres with e.g. chitosan

Patent Number : JP07258087

International patents classification : A61K-031/503 A61K-009/107

*** Abstract :**

JP07258087 A Allopurinol gargle is prepared by mixing allopurinol with polyester, starch, albumin, gelatin or collagen, microspherization of the solution, and coating the microspheres with chitosan, Carbopol or pectin.
USE/ADVANTAGE - The gargle is used for prevention and treatment of stomatitis caused by anticancer drug. The prepn. is retained in the oral cavity and shows long-lasting effect.
EXAMPLE - Allopurinol (2.5%) and gelatin (47.5%) were dispersed in oil phase (mixture of cotton seed oil and undecane at 2:1) and emulsified, cooled on ice, and dried to form microspheres. The prepared gelatin microspheres were sprayed with aqueous polymer chosen from chitosan, Carbopol or pectin in water. The gelatin microspheres coated with chitosan, Carbopol or pectin released 80% of allopurinol, while those coated with hydroxypropylcellulose or noncoated microspheres released 50% or less of the drug. (Dwg.0/3)

*** Publication data :**

Patent Family : JP07258087 A 19951009 DW1995-49 A61K-031/505 9p
* AP: 1994JP-0079341 19940325
Priority n° : 1994JP-0079341 19940325
Covered countries : 1
Publications count : 1

*** Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (TOKO-) TOKO YAKUHIIN KOGYO KK

*** Accession codes :**

Accession N° : 1995-379983 [49]
Sec. Acc. n° CPI : C1995-163966

*** Derwent codes :**

Manual code : CPI: A12-V01 B04-C02B
B04-C02D B04-C02F3 B04-C03B B04-
C03D B04-N02 B06-D09 B12-M11E B14-
N17
Derwent Classes : A96 B02

*** Update codes :**

Basic update code : 1995-49

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-258087

(43)公開日 平成7年(1995)10月9日

(51)IntCl.⁴A 61 K 31/505
9/107

識別記号

A B E

庁内整理番号

U

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平6-79341

(22)出願日 平成6年(1994)3月25日

(71)出願人 331031247

東光薬品工業株式会社

東京都足立区新田3丁目8番19号

(72)発明者 森本 雅彦

埼玉県坂戸市西坂戸四丁目7番22号

(72)発明者 杉林 堅次

埼玉県坂戸市西坂戸四丁目9番22号

(74)代理人 弁理士 稲木 次之 (外1名)

(54)【発明の名称】 アロプリノール含そう剤

(57)【要約】

【目的】 含そう剤として滞留性に優れ、かつアロプリノールの放出性に優れた口腔内適用型製剤を提供する。

【構成】 アロプリノールとポリ乳酸、ポリエステル、デンプン、アルブミン、ゼラチン又はコーラーゲンを混合し、その溶液をマイクロスフィア化したものに、キトサン、カーボボール、ペクチンの水性高分子より選ばれた少なくとも1種の粘着付着剤を被覆化したアロプリノール含そう剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アロプリノールとポリ乳酸、ポリエステル、デンプン、アルブミン、ゼラチン又はコーラーゲンを混合し、その溶液をマイクロスフィア化したものに、キトサン、カーボボール、ペクチンの水性高分子より選ばれた少なくとも1種の粘着付与剤を被覆化したことを特徴とするアロプリノール含そう剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アロプリノール（化学名:1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one）を有効成分として含有してなる新規口腔内適用型製剤に関するものである。

【0002】

【従来技術】 アロプリノールは、抗癌剤の使用に伴う口内炎の予防及び症状の改善等に著効を示す有用な医薬化合物であり、溶液状の含そう剤として広く用いられているが、用法ではアロプリノールは1日0.6gまでと制限されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら従来の溶液状の含そう剤は、液状であるために口腔内の滞留性が悪く、薬効が長持ちしなかった。そこで、滞留性に優れ、薬物放出性に優れたものを鋭意検討した。薬剤をマイクロスフィア化することによりアロプリノールの徐放性が期待できると共に口腔内滞留性をさらに増加することができると考え、また口腔内に付着していればさらに滞留性が高まるとして付着性に優れたものについて鋭意検討した。本発明は抗がん剤の副作用である口内炎への滞留性の向上による投与回数及び投与時間の減少化、患者のコンプライアンス及びクオリティー・オブ・ライフ（QOL）の改善等様々な問題が解決できる。マイクロスフィアに口腔粘着付着性を付与することにより、口腔内滞留性をさらに増加することができる。本発明は、抗がん剤の副作用である口内炎を従来のアロプリノール含そう剤に比較して著しく軽減させることができ、炎症部位局所の作用を高めることにより、抗がん剤の作用部位へのアロプリノールの移行を促えることを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 すなわち本発明は、炎症部位局所のアロプリノールの濃度を高めると共に滞留性を増すためにアロプリノールとポリ乳酸、ポリエステル、デンプン、アルブミン、ゼラチン又はコーラーゲン等のマイクロスフィア素材の溶液を用いてマイクロスフィアしたものに、キトサン、カーボボール、ペクチン、アルギン酸ナトリウムの水性高分子より選ばれた少なくとも1種の粘着付与剤を被覆化したアロプリノール含そう剤により本目的を達成する。また粘着付与剤としては一般に水性ゲル形成高分子を用いることができる。すな

わちカチオン性高分子としてはキトサン等、アニオン性高分子としてはカーボボール、ペクチン等を用いることができる。好ましくは、キトサン、カーボボール、ペクチンである。本発明の製剤は、油性溶媒中に基剤原料を攪拌、乳化した後に洗浄、乾燥により製造できる。すなわち、ゼラチンとアロプリノールの混合溶液を、純菜油・ウンデカン混合溶媒中に例えば、1.5%添加し、80℃にて攪拌、乳化した後水相にて乾燥させる。その後、高分子溶液を調整したスフィア表面に噴霧し、乾燥させて粘着付与剤を被覆化することにより製造する。

【0005】

【作用】 本発明にかかるアロプリノール含そう剤は、表面に所定の粘着付与剤を被覆化させているために口腔内に付着しやすく、マイクロスフィアの基剤中に含有されているので、徐放性に優れ、長時間に渡り薬効を維持することになる。また滞留性に優れることから、口腔内からアロプリノールが抗がん剤の作用部位への移行が少ない。

【0006】

20 【実施例】 以下に本発明を図示された実施例に従って、詳細に説明する。本実施例にかかる含そう剤はマイクロスフィアの素材としてゼラチンを選択し、これに水性ゲル形成高分子キトサン（カチオン性高分子）、カーボボール、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、カルメロースナトリウム（アニオン性高分子）及びヒドロキシプロピルセルロース（ノニオン性高分子）を選択し、以下の1)及び2)に示す被覆化の手順により製造した。

1) ゼラチンマイクロスフィアの調整

30 アロプリノール（2.5%）-ゼラチン（4.7.5%）溶液を80℃に加熱した油相（純菜油とウンデカンとを2:1の割合で混合した溶媒）中に攪拌しながら分散させ、乳化後急速に氷冷して乾燥させることによりゼラチンマイクロスフィアを得る。尚、本実施例においてスフィア化の素材として、ゼラチンを選択したがこれに限定されるものではなく、ポリ乳酸、ポリエステル、デンプン、アルブミン又はコーラーゲンをを用いて作成しても良い。

2) 付着高分子の被覆化

40 付着高分子被覆化は、前述した6種類の高分子の1%溶液をそれぞれ噴霧器により粒子径250μm以上のゼラチンマイクロスフィア表面に噴霧・乾燥を繰り返すことにより調整し6種類の含そう剤を作成した。

【0007】 得られた6種類の含そう剤について評価を行うために以下1)～3)に示す試験を行った。

1) ゼラチンマイクロスフィアの膨脹試験

50 調整したゼラチンマイクロスフィアを1個スライドグラスに取り、光学顕微鏡観察下にて蒸留水を滴下し、ゼラチンマイクロスフィア自体の直径の変化から、ゼラチンマイクロスフィアを球の体積として近似的に算出し、乾燥状態の体積との比較を行った。その結果は図1に示す

通りとなった。

2) 薬物放出及び粘膜付着性試験

麻醉したハムスターから頬袋を取り出し、12°に傾斜させた舟上に固定した。該膜上部にチューブを固定した後、生理食塩水を灌流させ膜を洗浄した。次に灌流を一時止め、膜上に調製した被覆化ゼラチンマイクロスフィアを適用し、1分間安定させた後、再び灌流を一定速度で開始した。この時灌流液中に放出される薬物量をHP*

*LCにて測定した。また灌流液中に剥離してくるゼラチンマイクロスフィアは、乾燥の重量を測定し、付着性を評価した。薬物放出については表1及び図2に示す通りであり、粘膜付着性については図3に示す通りとなった。

[0008]

[表1]

各高分子ゼラチンマイクロスフィアのアプロリノール含有率

高分子の名称 (被覆化)	アプロリノール含有率 $\mu\text{g}/\text{mg}$	含量比* ratio
被覆化しないもの	46.0	1.000
カーボボール	46.2	1.004
キトサン	44.8	0.974
CMC-Na	45.3	0.985
HPC	45.7	0.993
ペクチン	43.7	0.950
アルギン酸Na	43.2	0.939

*Drug content(被覆化)/Drug content(非被覆化)

[0009] 評価

1) 付着性高分子被覆化ゼラチンマイクロスフィア中のアプロリノール含量について、

各高分子被覆化に伴うゼラチンマイクロスフィアの薬物含量及び薬物含量比を表1に示す、この結果から各ゼラチンマイクロスフィアともに含有率が4.5%近くであり、仕込み率ではおよそ90%近くであった。また被覆化ゼラチンマイクロスフィアと非被覆化ゼラチンマイクロスフィアのアプロリノール含量の比 (Drug content ratio) を、ゼラチンマイクロスフィアの高分子被覆の厚さの指標として考察すると、ペクチン及びアルギン酸ナトリウム被覆化ゼラチンマイクロスフィアが被覆形成効率が最も良いと推測された。

[0010] 2) 付着性高分子被覆化ゼラチンマイクロスフィアの膨潤性

図1 (各高分子被覆化ゼラチンマイクロスフィアの5分後の膨潤率の結果) に示すように非被覆化ゼラチンマイクロスフィアと比較して、キトサンで被覆化したもののみ膨潤率は有意に低かった。このことの明確な原因はこの結果からは判断できないが、形成したキトサンゲル被覆がスフィア内部への水の移動を抑制するために膨潤率に差が生じたものと推測される。

[0011] 3) 薬物放出性及び粘膜付着性について
キトサン、カーボボール、ペクチン、アルギン酸ナトリウムゲル被覆化ゼラチンマイクロスフィアにおいては、含量の80%が放出されたが、ヒドロキシプロピセルロース (HPC)、カルメロースナトリウム (CMC-Na) で被覆したもの及び非被覆化ゼラチンマイクロスフィアでは50%以下しか放出されなかった。また薬物の最大放出量に到達するまでの時間はどの種類高分子被覆

化ゼラチンマイクロスフィアにおいても短く、全放出量の50%に至るまでの時間はいずれも10分以内であった。

[0012] また付着性については、ペクチン、キトサンに良く、次いでカーボボールであった。特にキトサン、ペクチンについては、粘膜への付着滞留性が非常に良く、適用量の50%剥離、脱着によるまでに120分以上と長かった。また、カーボボールでは50%が剥離するまでに30分以上かかった。これに対して、HPC、CMC-Na、アルギン酸ナトリウム、そして被覆化していないゼラチンマイクロスフィアはいずれも20分以内に50%が剥離してしまうというように短時間であり、CMC-Naに至っては被覆化していないものとはとんと変わらず、5分以内に60%が剥離してしまい、被覆化の効果は全くみられなかった。

[0013] これらのことから、ペクチン、キトサン次いでカーボボールが粘膜への付着滞留性及び粘膜上での薬物放出性に優れたものであるといえる。カーボボールについては、以前より優れた粘膜付着性があるとされている。ペクチンの良好な付着性はおそらく、その高い被覆化形成率によるものと推測される。ペクチン、キトサンの付着性高分子として役割についてはこれまで報告が少なく今後更なる研究が必要である。

[0014]

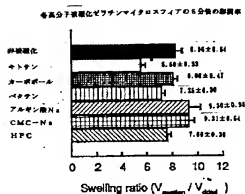
【効果】以上述べたように本発明にかかる発明は、付着性高分子のHPC、CMC-Na、アルギン酸ナトリウムを選択したものに比較してキトサン、ペクチン、カーボボールを用いたものは粘膜付着性に優れると共にアプロリノールの放出性にも優れている。特にキトサンについては、陽電性高分子であるため陽電している粘膜

表面との相互作用及びキトサン自身の吸水性により粘膜表面と強く結合する。さらにキトサングルのもつ水の移動を抑制することを利用することにより粘膜に対する高い付着性を持たせると同時に薬物の放出抑制ができる。

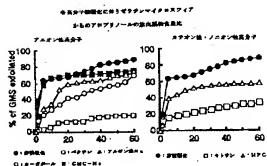
【図面の簡単な説明】

【図1】 各高分子被覆化ゼラチンマイクロスフィアの

【図1】



【図3】



5分後の膨潤率を示すグラフである。

【図2】 各高分子被覆化に伴うゼラチンマイクロスフィアからの放出薬物含量比を示すグラフである。

【図3】 各高分子被覆化に伴うゼラチンマイクロスフィアの剥離の割合を示すグラフである。

【図2】

